

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1974

N° 32

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

MERTZ Monique

Née le 18 Décembre 1946, à Asnières

Présentée et soutenue publiquement le

LA MICROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE :

**APPROCHE SEMI-QUANTITATIVE
PAR LA BIOPSIE CUTANÉE.**

**INFLUENCE DES COMPLICATIONS,
DE L'ÂGE DES MALADES, DU TYPE
ET DE LA DURÉE DU DIABÈTE.**

Président : Mr. CAMBIER, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1974

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1974

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MERTZ Monique

Née le 18 Décembre 1946, à Asnières

Présentée et soutenue publiquement le

LA MICROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE :

**APPROCHE SEMI-QUANTITATIVE
PAR LA BIOPSIE CUTANÉE.**

**INFLUENCE DES COMPLICATIONS,
DE L'ÂGE DES MALADES, DU TYPE
ET DE LA DURÉE DU DIABÈTE.**

Président : Mr. CAMBIER, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1974

Année 1974

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme 3^{ème} cycle)

par

M. J. MONTAUDO



LA REGULATION DIABÉTIQUE :

APPROCHE SEMI-QUANTITATIVE
PAR LA BIOPHYSIQUE

INTÉRESSANT LES COMPLICATIONS
DE L'ÉTAT DES MALADES DU TYPE
ET DE LA GÈNE DU DIABÈTE

Président : M. CARBON, Professeur

DUPUYRENE-COY

à Paris

PARIS 1974

1974

A MON PÈRE - A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

Avec toute mon affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CAMBIER,

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Professeur DARNIS

Nous gardons le meilleur
souvenir du semestre passé
dans son service.

Qu'il soit assuré de notre
gratitude et de notre recon-
naissance.

A Monsieur le Docteur ROMANI (I.N.S.E.R.M.)

Il nous a fourni tous les
documents nécessaires à
l'élaboration de ce travail.

Nous le remercions vivement
et l'assurons de notre pro-
fond respect.

A Mademoiselle LARROUSERIE

Avec tous nos remerciements
pour sa très aimable colla-
boration.

A NOS MAÎTRES DE L'HÔPITAL ET DE LA FACULTÉ,

Qu'ils trouvent ici l'expres-
sion de notre sincère recon-
naissance.

A MES AMIS

S O M M A I R E

- INTRODUCTION	15
- CHAPITRE I : Historique.	17
- CHAPITRE II : Etude métabolique du diabète et de la microangiopathie.	19
- CHAPITRE III : Rôle des facteurs hormonaux au cours de la microangiopathie.	25
- CHAPITRE IV : Description des méthodes utilisées et précisions terminologiques.	27
A- Technique de la biopsie	29
a- Le prélèvement	29
b- La fixation et la coloration	30
c- Les lésions observées	30
B- Critères d'interprétation semi-quantitative.	31
- CHAPITRE V : Nos 347 observations.	33
Influence sur l'intensité de la M.A.D.	
1- du type de diabète.	33
2- des complications :	34
a- de l'hypertension artérielle,	34
b- de l'athérome,	36

c- de la rétinopathie diabétique,.....	36
d- de la neuropathie diabétique,.....	39
e- de la néphropathie diabétique,.....	43
f- de la cataracte,.....	46
3- de l'âge des sujets,.....	47
4- de la durée du diabète,.....	50
- NOS CONCLUSIONS,	53
- BIBLIOGRAPHIE,.....	59

I N T R O D U C T I O N

Après un rappel de l'histoire de la micro-angiopathie diabétique et de son étude métabolique, nous avons essayé de montrer quels sont les rapports entre :

1)- l'intensité de la microangiopathie mesurée semi-quantitativement à partir de l'examen de 347 biopsies de peau pratiquées chez des diabétiques que nous avons classés en trois groupes en fonction du type de diabète :

- insulino-dépendant (105 cas),
- non insulino-dépendant (159 cas),
- latent (83 cas),

2)- et les complications rencontrées au cours de la maladie diabétique, dans les trois groupes considérés :

- hypertension artérielle,
- athérome,
- rétinopathie diabétique,
- neuropathie diabétique,
- néphropathie,
- cataracte.

Puis, nous avons étudié les rapports existant entre l'intensité de la microangiopathie cutanée, l'âge des malades, le type de diabète et la durée d'évolution du diabète.

- I -

HISTORIQUE

Le diabète sucré s'accompagne de modifications structurales de la paroi des petits vaisseaux de la circulation terminale.

BURGER et LUNDBACK ont les premiers attiré l'attention sur l'atteinte généralisée des capillaires dans le diabète.

1)- Dès 1855, SAEGER décrit ces lésions au niveau de la rétine, puis, en 1877, MACKENZIE et NETTLESHIP en précisent l'aspect clinique et pathologique.

Dans les décennies qui suivirent, la conception de la rétinopathie diabétique a perdu de sa précision, car les lésions rétiniennes diabétiques étant souvent associées à une hypertension ou à une artériosclérose, les lésions observées alors ont été attribuées soit à l'une, soit à l'autre de ces trois affections.

Il faut attendre les travaux de BALLANTYNE et LOWENSTEIN, en 1943, puis l'apparition de nouvelles techniques de recherche pour que l'intérêt se concentre sur l'étude de la rétinopathie diabétique.

L'angiopathie diabétique est accessible à l'examen "in vivo" de la conjonctive du bulbe oculaire où elle revêt des aspects caractéristiques (dilatations veineuses, sludge, irrégularité du calibre des veines, micro-anévrysmes), mais aussi par la biomicroscopie du lit unguéal permettant de

retrouver une dilatation caractéristique de la branche efférente des anses capillaires (E.N. TERRY et coll., en 1967).

2)- Quant à l'atteinte rénale au cours du diabète, selon MARBLE, de 1920 à 1932, les complications vasculaires rénales du diabète étaient responsables de 2 % des décès.

En 1936, KIMMELSTEIL et WILSON décrivent la glomérulo-sclérose nodulaire diabétique ; puis, FAHR, en 1942, décrit la forme diffuse de glomérulo-sclérose dont BELL, en 1953, précise les critères, qui permettent de la distinguer de la glomérulonéphrite chronique et de la néphrosclérose.

3)- Ces lésions vasculaires terminales de l'angiopathie diabétique ont été décollées au niveau de la peau par GOLDENBERG et coll., en 1959. Ces lésions consistent en un épaissement de la membrane basale des capillaires cutanés et évoluent parallèlement à celles des autres capillaires de l'organisme.

- II -

ETUDE METABOLIQUE DU DIABETE ET DE LA MICROANGIOPATHIE

De nombreuses études des glycoprotéines plasmatiques ont été faites chez les diabétiques. Elles montrent toutes une augmentation des glycoprotéines sériques, lorsque le diabète est compliqué.

La lésion de base de la microangiopathie diabétique étant caractérisée par une accumulation de glycoprotéines dans la paroi des capillaires, on pense actuellement que cette accumulation joue un rôle dans la pathogénie de la microangiopathie.

Avant de voir l'étude des glycoprotéines au cours du diabète et de la microangiopathie, nous allons faire un rappel de leur synthèse dans l'organisme.

Les glycoprotéines sont des hétéroprotéines dont le groupement prosthétique est de nature glucidique et relié à la chaîne peptidique par une liaison covalente stable.

Les glycoprotéines représentent la quasi-totalité des polymères hydrocarbonés de l'organisme : seule le glycogène et l'acide hyaluronique font exception.

A - STRUCTURE ET BIOSYNTHESE DES GLYCOPROTEINES.

a- La chaîne peptidique

Sa synthèse ne semble pas différer de celle

des autres protéines, mais certaines chaînes ont une teneur élevée en sérine ou en thréonine qui sont des points possibles de branchement des chaînes glucidiques.

b- Les constituants glucidiques.

On trouve dans les glycoprotéines humaines :

1- des oses → hexoses du type D galactose,
D mannose,

→ le L fucose,

→ le xylosé.

2- des hexosamines : D glucosamine et
D galactosamine.

3- des acides sialiques, dérivés substitués de l'acide neuraminique :

- Acide N acétyl neuraminique (NANA),
- Acide N glycolyl neuraminique.

Les différents sucres sont issus du métabolisme intermédiaire du glucose, comme le montre le schéma suivant (Cf. page 21).

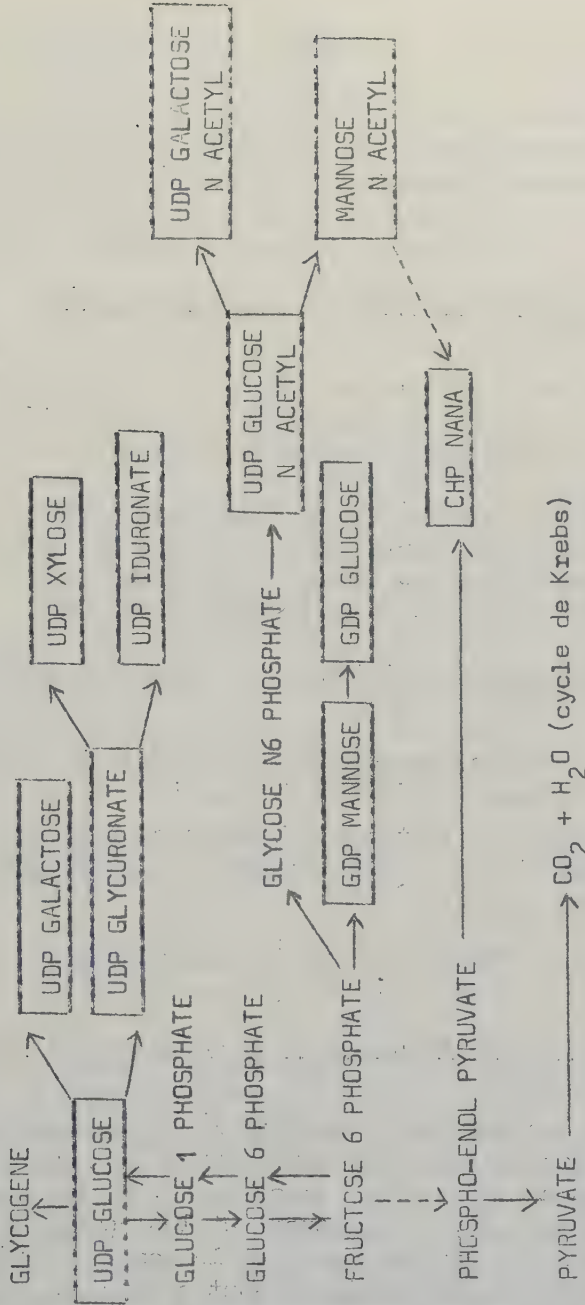
c- La liaison entre la chaîne glucidique et la protéine

peut se faire de trois manières chez l'homme.

1- Par une liaison N glycosidique entre la fonction amide de l'asparagine et le carbone 1 de la glucosamine N acétylée.

2- Par une liaison O-glycosidique entre la fonction alcool de la sérine ou de la thréonine et le carbone 1 du sucre.

3- Par une liaison O-glycosidique entre le radical OH de l'hydroxylisine et le carbone 1 du galactose.



Ces liaisons se font grâce à des glycosyl-transférases.

Cette enzyme ne peut transférer qu'un seul sucre et de plus il existe une spécificité d'accepteur.

B - LES GLYCOPROTEINES AU COURS DU DIABETE.

Comme nous l'avons dit précédemment, les glycoprotéines sont augmentées, tant au niveau tissulaire que plasmatique au cours du diabète sucré.

Grâce à l'étude électrophorétique, AZERAD, LEWIN et GHATA, en 1958, EJARQUE, MARBLE et TULLER, en 1959, ont montré que cette augmentation porte surtout sur les α_2 -glycoprotéines.

Les dosages biochimiques ont permis de montrer :

- au cours des diabètes compliqués : une augmentation des glycoprotéines totales ;
- une augmentation de la glycosamines des séromucoïdes d'autant plus importante que le diabète est mal équilibré ;
- une augmentation de la sialémie.

C - LES GLYCOPROTEINES AU COURS DE LA MICROANGIOPATHIE.

Dans les membranes basales, la copule glucidique des glycoprotéines est représentée par les hydrates de carbone tels que la glucosamine, la galactosamine, le mannose, le galactose et les acides sialiques. Parmi les acides aminés de la copule peptidique, les plus caractéristiques sont des acides hydroxy-aminés du type de l'hydroxyproline et de l'hydroxyllysine (R.G. SPIRO, 1970).

Selon A. LAZAROW et E. SPEIDEL (1964), la mem-

brane basale du sujet diabétique serait plus riche en hydroxyproline que celle du sujet normal. Une substance protéique dite "muco substance" entrerait dans sa composition. Cette substance anormale, riche en hydroxyproline, analogue au collagène, est associée à 3 % d'hydrates de carbone (galactose et glucose).

La présence, dans la membrane basale des diabétiques, de collagène a été confirmée par les travaux de N.A. KEFALIDES, en 1969.

La voie métabolique qui aboutit à la synthèse des sucres aminés n'est pas influencée par l'insuline et son activité persiste lorsqu'elle est absente (R.G. SPIRO, A.G. WINEGRAD, V.S. de PRATTI).

Chez le diabétique, que l'insuline soit absente ou en faible quantité, ou même que son action soit modifiée en raison d'un antagonisme périphérique, le glucose ne peut pas être totalement utilisé par les voies glycolytiques normales, et tend à être utilisé dans les voies non insulino-dépendantes.

De ce fait, les précurseurs glucidiques des glycoprotéines ont une disponibilité accrue.

Selon SPIRO (1970), l'activité des glycosyl-transférases serait augmentée chez les diabétiques en raison d'une disponibilité accrue des substrats.

Il est logique de penser que cette augmentation de l'activité des glycosyl-transférases traduit une augmentation de synthèse de basale.

- III -

^
ROLE DES FACTEURS HORMONAUX
AU COURS DE LA MICROANGIOPATHIE DIABETIQUE

Le fait qu'il existe des diabètes "légers" avec une rétinopathie importante, et à l'opposé des diabètes graves avec une atteinte rétinienne peu importante, a fait évoquer la possibilité de facteurs favorisant génétiques ou acquis nécessaires à l'apparition de la microangiopathie chez le diabétique.

Un des facteurs possibles pourrait être l'hormone de croissance.

En effet :

- en l'absence d'hormone de croissance, le diabète ne s'accompagne pas de rétinopathie (T.S. MERIMEE et coll., 1969) ;

- l'hormone de croissance est parfois sécrétée en excès chez les diabétiques (K. LUNDBAECK et coll., 1970) ;

- l'ablation de l'hypophyse peut stopper l'évolution de la rétinopathie (R. LUFT et coll., 1955) ;

Mais à ces arguments s'oppose le fait que :

- on n'a jamais observé d'effets néfastes de l'hormone de croissance sur la microcirculation ;

- au cours de l'acromégalie, la rétinopathie est exceptionnelle ;

- l'hypophysectomie est sans effets sur les autres localisations de la microangiopathie.

- IV -

DESCRIPTION DES METHODES UTILISEES
ET PRECISIONS TERMINOLOGIQUES

Nous avons pris comme base d'étude de la microangiopathie diabétique la biopsie cutanée, qui est une méthode simple et fidèle pour la mise en évidence des lésions élémentaires de la microangiopathie.

La méthode de prélèvement étant simple, pratiquement indolore et ne nécessitant pas d'anesthésie, permet :

- une étude sur une plus grande échelle,
- un renouvellement de l'examen, afin de suivre l'évolution de la microangiopathie.

Enfin, la microscopie optique a l'avantage d'être peu onéreuse et de permettre l'étude de tous les capillaires pathologiques contenus dans le prélèvement effectué.

Les malades étudiés ont été classés en trois groupes selon le type de diabète qu'ils présentaient :

a)- Le diabète latent.

Ne peut être décelé que sur l'hyperglycémie provoquée.

On observe le protocole suivant : HGPO de 3 heures avec une charge de glucose de 45 grammes par m2 de surface corporelle.

Le test a été pratiqué avec les précautions habituelles, après 3 jours de régime comportant un minimum de 200 grammes de glucose par jour.

Les glycémies sont dosées aux temps 0, 30, 60, 90, 120 et 180 minutes à l'auto-analyseur Technicon. Les résultats de cette épreuve sont jugés en fonction de trois types d'évaluation :

- les valeurs glycémiques à jeun, à 60, à 90 et à 120 minutes, selon J.W. CONN ;

- la valeur cumulative des glycémies entre 0 et 120 minutes (EG) ;

- l'établissement de l'indice de Wilkerson^{*}.

On parle de diabète latent lorsque :

- la glycémie à jeun est normale,
- supérieure à 160 mg à 60',
- supérieure à 140 mg à 90',
- supérieure à 120 mg à 120' ;

ou une ou deux de ces valeurs avec plus de 120 mg à 180' ou "indéterminée" avec épreuve de Conn positive.

- lorsque les valeurs cumulatives de 0' à 120' (EG) sont supérieures à 550 mg ;

- lorsque l'indice de Wilkerson est entre 1 et 1,5.

* Indice de WILKERSON = Assignment d'une valeur de $\frac{1}{2}$ à 1 point en fonction des valeurs glycémiques suivantes :

Glycémie à jeun	de 110 ou plus	= 1 point
Glycémie à 60'	de 170 ou plus	= 1/2 point
Glycémie à 120'	de 120 ou plus	= 1/2 point
Glycémie à 180'	de 110 ou plus	= 1 point.

Pour l'auteur, un indice supérieur à 1 point signifie diabète, alors qu'un indice à $\frac{1}{2}$ point signifie probabilité de diabète.

b)- Le diabète insulino-dépendant

est caractérisé par les mêmes critères que le diabète latent, mais avec une glycémie à jeun élevée.

D'autre part, il est caractérisé par une cétose de type juvénile.

c)- Le diabète non insulino-dépendant

est un diabète sans cétose, mais présentant les mêmes caractéristiques à l'HGPO que le diabète insulino-dépendant.

A - TECHNIQUE DE LA BIOPSIE

1- Le prélèvement

se fait au niveau de la crête iliaque, à l'aide de ciseaux droits bien affûtés, sans anesthésie locale (qui modifierait les structures des vaisseaux), tangentiellement au pli cutané que l'on forme entre le pouce et l'index.

On prélève ainsi un fragment de peau d'environ 5 mm de long sur moins de 1 mm d'épaisseur.

La section se fait automatiquement selon le plan de clivage naturel entre le derme réticulaire et le derme fibreux.

La zone excisée est exsangue. Après désinfection au mercurochrome, on la recouvre d'un micropore qui sera laissé en place 48 heures.

Cette méthode de prélèvement est pratiquement indolore, car dans une région du corps où l'innervation sensitive est pauvre, ce qui permet un examen simple et éventuellement renouvelable.

2- La fixation et la coloration.

Le petit fragment de peau est ensuite soigneusement étalé sur une lame dans un peu de liquide fixateur. On le place pendant 48 heures dans un flacon contenant 20 ml de picroformol cuprique de Hollande, qui est le seul, grâce à sa forte concentration en acide picrique, à permettre la conservation intégrale "in situ" des structures polypeptidiques et particulièrement celles qui comportent une copule glucidique.

Le fragment de peau est ensuite inclus dans le Paraplast et coupé à 3 microns.

Les coupes sont colorées par la technique PAS de Mac Manus, avec contre-coloration nucléaire rapide à l'hématoxyline de Harris ou à l'Hémalun.

Pour le travail courant, on omet le temps de digestion enzymatique par l'amyase. Dans ces conditions, toutes les structures contenant des glycoprotéines sont colorées en rouge.

3- Les lésions observées.

Les lésions élémentaires de la microangiopathie diabétique (MAD) consistent en l'accumulation, dans la zone sous-endothéliale, d'un matériel réticulé fortement coloré par la réaction PAS.

La lésion ne dépasse pas la limitante interne et respecte intégralement la média.

Elle ne peut pas être confondue avec l'athérome qui touche les artères de plus gros calibre.

Les lésions de la MAD sont retrouvées au niveau de tous les tissus et organes.

Au tout début, elles ne sont visibles qu'en microscopie électronique et consistent en un épaississement de la membrane basale. Puis, cet épaississement devient appréciable en microscopie optique sous

forme d'un cerne PAS positif, qui circonscrit totalement la coupe du vaisseau.

La structure du matériel PAS est polymorphe et peut se résumer a deux aspects fondamentaux :

a- un aspect dense et homogène qui évoque celui de la substance hyaline ;

b- un aspect fibrillaire ou lamellaire.

De telles lésions au niveau des anses capillaires terminales de la peau ne peuvent absolument pas prêter à équivoque, d'où leur grand intérêt diagnostique.

B - CRITERES D'INTERPRETATION SEMI-QUANTITATIVE

(J.D. ROMANI)

Sur les coupes étudiées, on ne retient que les capillaires positifs, en rejetant les formes douteuses, pour établir un pourcentage portant sur un minimum de 100 capillaires.

Puis, à fort grossissement et à l'immersion, dans tous les cas où le capillaire est coupé bien transversalement, on mesure, à l'aide d'un micromètre préalablement étalonné, les diamètres externe et interne de l'anneau PAS positif. On détermine ainsi, pour chaque capillaire, l'épaisseur approchée du PAS par la relation :

$$\text{Epaisseur du PAS} = \frac{(D_1 - D_2) + (D_3 - D_4)}{4}$$

Puis, on fait la moyenne de l'épaisseur de tous les capillaires étudiés (E_{PAS}).

Dans un second temps, on calcule la surface de section du PAS par la différence entre la surface inscrite dans le diamètre externe et celle inscrite

dans le diamètre interne, la section du capillaire étant arbitrairement assimilée à une circonférence.

On établit la valeur moyenne de la surface du PAS pour l'ensemble des capillaires: S_{PAS} .

En corrigeant la surface moyenne S_{PAS} par le pourcentage de capillaires positifs, on obtient la surface corrigée du PAS = $S_c PAS$ représentative pour un sujet donné du capillaire moyen type.

$$S_c PAS = \frac{X S_{PAS} \times \text{Pourcentage}}{100}$$

Une approche semi-quantitative globale de la MAD doit tenir compte obligatoirement :

- 1- de la quantité moyenne de glycoprotéines péri-capillaires (surface de section moyenne du PAS),
- 2- du pourcentage moyen de capillaires,
- 3- du type de capillaires et de l'importance relative des glycoprotéines intrapariétales vis-à-vis de la section totale du vaisseau (rapport $S_{XPAS} / S_X \text{ capillaire}$).

Cette approche est obtenue par le calcul d'un coefficient angiopathique (Coefficient "A", qui correspond à la formule suivante :

$$A = \sqrt{\text{Surface corrigée du PAS} \times \frac{(\text{Surface PAS})}{(\text{Surface capillaire})}}$$

dont les valeurs s'échelonnent de 0 à 10.

Si A est $< 1,50$, la biopsie est négative.

Si A est compris entre 1,50 et 2, elle est douteuse.

Si A est $>>$, elle est positive.

- V -

INFLUENCE SUR L'INTENSITÉ DE LA MAD :
DU TYPE DE DIABÈTE, DES COMPLICATIONS,
DE L'ÂGE DES SUJETS ET DE LA DURÉE DU DIABÈTE.

C'est à partir du coefficient A que nous avons étudié l'intensité de la microangiopathie chez 347 malades.

1 - INFLUENCE DU TYPE DE DIABÈTE.

Les 347 malades étudiés ont été classés en trois groupes comprenant respectivement :

- 159 diabètes non insulino-dépendants,
- 105 diabètes insulino-dépendants,
- 83 diabètes latents.

Dans chacun de ces groupes, nous avons calculé la valeur moyenne du coefficient A et l'erreur standard moyenne ESM lui correspondant.

Ceci nous a permis d'observer une atteinte microangiopathique beaucoup plus élevée dans le groupe des diabètes insulino-dépendants ($\bar{A} : 3,59 \pm 0,153$) que dans le groupe des diabètes non-insulino-dépendants ($\bar{A} = 2,57 \pm 0,095$). Le groupe des diabètes latents donnant un coefficient A moyen de $1,85 \pm 0,105$ se classant dans le cadre des biopsies douteuses.

	Nombre de cas	Coefficient A	E S M
ID	105	3,59	$\pm 0,153$
NID	159	2,57	$\pm 0,095$
Latents	83	1,85	$\pm 0,105$
Total des cas	347	2,67	$\pm 0,117$

2 - INFLUENCE DES COMPLICATIONS.

Avant d'étudier l'influence de chaque complication sur l'intensité de la microangiopathie, nous avons calculé la valeur moyenne du coefficient A pour tous les malades, de chaque groupe, ne présentant pas apparemment de complication.

Pour chaque groupe, nous avons trouvé des valeurs inférieures à celles trouvées précédemment, ne tenant compte que du type de diabète.

	Nombre de cas	Coefficient A	E S M
ID	44	2,75	$\pm 0,23$
NID	84	2,25	$\pm 0,11$
Latents	56	1,82	$\pm 0,12$
Total des cas	184	2,27	$\pm 0,15$

a- Influence de l'hypertension artérielle.

Cette affection a été retrouvée chez 39 des sujets étudiés, soit 11,2 % d'hypertendus répartis de la façon suivante :

- 3 diabètes insulino-dépendants, soit $\sqrt{2}$ % ;
- 31 diabètes non insulino-dépendants, soit $\sqrt{19}$ % ;
- 5 diabètes latents, soit $\sqrt{6}$ %.

Nous trouvons donc une nette prédominance d'hypertendus chez les non insulino-dépendants.

Nous avons trouvé des valeurs moyennes du coefficient A respectivement de :

- $2,49 \pm 0,91$ pour les insulino-dépendants avec pour valeur minima : 1,94 pour un diabète évoluant depuis 19 ans chez un sujet de 73 ans, et pour valeur maxima : 3,46 chez un sujet de 20 ans ayant une durée d'évolution de son diabète de 9 ans.

- $2,54 \pm 0,20$ pour les non insulino-dépendants, avec des coefficients A variant de 0,36 à 5,97 ; mais nous avons remarqué que les sujets présentant des coefficients A faibles ne présentaient que des complications de type athéromateux (en particulier au fond d'oeil), alors que les sujets présentant des coefficients A plus élevés étaient sujets aux complications diabétiques de type rétinien ou rénal.

- $2,19 \pm 0,35$ pour les latents, avec des coefficients A variant de 1,26 à 3,17.

Ces valeurs sont reportées dans le tableau suivant :

	Nombre de cas	Coefficient A	E S M
I D	3	2,49	$\pm 0,91$
N I D	31	2,54	$\pm 0,20$
Latents	5	2,19	$\pm 0,35$
Total des cas	39	2,40	$\pm 0,48$

b- Influence de l'athérome.

Nous avons relevé 37 cas d'athérome dans le groupe des sujets étudiés avec respectivement :

- 25 cas chez les diabètes non insulino-dépendants,
- 7 cas chez les diabètes insulino-dépendants,
- 5 cas chez les diabètes latents,

avec des valeurs moyennes de A représentées dans le tableau suivant :

	Nombre de cas	Coefficient A	E S M
I D	7	4,23	$\pm 0,80$
N I D	25	2,45	$\pm 0,26$
Latents	5	1,60	$\pm 0,42$
Total des cas	37	2,67	$\pm 0,49$

Il est difficile de tirer des conclusions des deux tableaux précédents, car le nombre de cas étudiés est insuffisant. Si l'on ne considère que les deux groupes de non insulino-dépendants (qui sont les plus importants quantitativement), il ne semble pas y avoir d'augmentation significative de l'intensité de la microangiopathie chez les sujets hypertendus ou présentant des signes d'athérome.

c- Influence de la rétinopathie.

La rétinopathie est la complication oculaire majeure du diabète. Elle est caractérisée par des lésions veineuses et capillaires rétinienues dont aucune n'est spécifique du diabète, mais qui, lorsqu'elles se présentent ensemble, évoquent sans hésitation une entité clinique et pathologique liée au diabète.

La rétinopathie est une localisation de la microangiopathie diabétique. Elle présente quelques particularités du fait de la structure des vaisseaux rétiniens où l'on trouve de nombreux péricytes (ou cellules murales) englobés dans une membrane basale homogène et régulière, une absence de fenestration au niveau de l'endothélium, une absence d'espace périvasculaire et un contact intime avec les cellules gliales.

La conséquence de cette structure est que les lésions de la microangiopathie diabétique offrent ici un aspect qui n'a pas été retrouvé avec certitude dans les autres organes : la formation de micro-anévrysmes capillaires, situés électivement au pôle postérieur du globe oculaire ; c'est cette localisation qui permet de les différencier des micro-anévrysmes trouvés dans de nombreuses maladies vasculaires ou sanguines.

Les autres lésions de la rétinopathie diabétique sont souvent la conséquence de la formation des micro-anévrysmes.

= Les hémorragies :

n'ont aucun caractère particulier et ne permettent pas de poser le diagnostic de rétinopathie diabétique. Les hémorragies punctiformes, pré-rétiniennes, et du corps vitré sont plus fréquentes dans le diabète que dans d'autres affections.

= Les exsudats rétiniens peuvent être de deux types :

- Les exsudats durs, dont on peut démontrer qu'ils se développent à partir de la paroi altérée des micro-anévrysmes plus ou moins altérés.

- Les exsudats mous, apparaissant plus fréquemment s'il y a atteinte vasculaire rétinienne diabétique. Ils peuvent s'agrandir en quelques jours ou disparaître en quelques semaines.

= Les modifications veineuses :

consistent en un élargissement local ou général, des variations de calibre, et une tortuosité sur leur trajet.

= La rétinopathie proliférante :

est caractérisée par des néovaisseaux pouvant apparaître à n'importe quel endroit de la rétine ; leur localisation préférentielle est la papille. La rétinopathie proliférante passe par trois stades :

1)- prolifération des vaisseaux fins, accompagnés de peu de tissu conjonctif ;

2)- augmentation du nombre et de la taille des vaisseaux proliférants avec condensation de tissu conjonctif ;

3)- régression du système vasculaire et rétraction du tissu conjonctif.

Les néovaisseaux sont fragiles et sont la cause d'hémorragies pré-rétiniennes ou dans le corps vitré.

FABRYKANT et GELFAND reconnaissant quatre stades à la rétinopathie diabétique :

I- Dilatation des veines et micro-anévrysmes.

II- Micro-anévrysmes, hémorragies et exsudats.

III- Lésions du stade II, plus des néovaisseaux.

IV- Lésions du stade III, plus apparition de tissu fibreux.

D'autres méthodes d'exploration permettent une étude plus fine de la rétinopathie diabétique :

- l'angiographie fluorescéinique, qui met en évidence des lésions invisibles à l'ophtalmoscope.

- l'électrophysiologie, qui permet d'apporter

des renseignements sur le degré des altérations fonctionnelles dépendant de l'angiopathie.

Nous n'avons pu relever que 31 cas de rétinopathie diabétique pure dans le groupe de malades étudiés. Ces 31 cas se répartissent en :

- 12 cas chez les diabétiques non insulino-dépendants et
- 19 cas chez les diabétiques insulino-dépendants.

Nous n'avons relevé aucun cas de rétinopathie diabétique chez les diabétiques latents.

Ici, nous avons pu mettre en évidence une nette augmentation du coefficient A chez les sujets atteints de rétinopathie diabétique, comme le montre le tableau suivant :

	Nombre de cas	Coefficient A	E S M
I D	19	3,81	$\pm 0,45$
N I D	12	3,94	$\pm 0,54$
Latents	0	0	0
Total des cas	31	3,89	$\pm 0,49$

Il semble donc que l'intensité de la microangiopathie cutanée croisse avec la présence d'une microangiopathie rétinienne, donc croisse avec la gravité du diabète lui-même.

d- Influence de la neuropathie diabétique.

BURGER et LUNDBAEK, lorsqu'ils ont attiré l'attention sur l'atteinte capillaire diffuse du diabète, ont soupçonné l'atteinte des capillaires dans la patho-

génie de la neuropathie diabétique.

FAGERBERG observe une corrélation entre l'atteinte des vasa nervorum des extrémités inférieures et les symptômes et signes de neuropathie.

RESKE - NIELSEN et LUNDBAERK ont montré qu'à l'exception des diabétiques présentant des symptômes de neuro-encéphalopathie, il existe peu ou pas d'altération vasculaire de la moelle épinière, alors que les lésions vasculaires sont plus marquées dans les nerfs périphériques et surtout dans les muscles.

Mais il est difficile de savoir si la micro-angiopathie diabétique joue réellement un rôle dans la pathogenèse de la neuropathie diabétique.

Au cours de la neuropathie diabétique, on observe :

a- une démyélinisation segmentaire qui entraîne une diminution de la vitesse de conduction ;

b- des altérations pariétales des vasa vasorum.

Cliniquement, ces diverses lésions entraînent :

1- des troubles sensitifs qui sont de deux types :

a- Objectifs, se révélant par une hypoesthésie cutanée, une diminution de la sensibilité profonde, une diminution du sens de position, et un syndrome neurotrophique se traduisant par des maux perforants plantaires et des arthropathies nerveuses.

b- Subjectifs : à type de névralgies ; en particulier : cruralgies, sciatiques (souvent bilatérales).

2- des troubles réflexes, se traduisant par une abolition des réflexes achilléens.

3- des troubles moteurs, à type de paralysies avec amyotrophie rapide et myalgies asymétriques.

Les localisations caractéristiques de la maladie diabétique sont :

a- le territoire sciatique poplité externe : avec chute du pied ;

b- le territoire radial : avec une diminution de l'élévation de la main ;

c- au niveau des nerfs crâniens, on peut observer : une atteinte - du facial,
- du III
- et du VI,

l'atteinte de ces deux derniers entraînant une diplopie, un strabisme et un ptosis.

L'atteinte nerveuse peut être mono ou multinévritique et s'accompagne d'anomalies du liquide céphalo-rachidien (hyperalbuminorachie isolée).

Enfin, l'atteinte du système nerveux autonome peut se traduire cliniquement par :

- des troubles digestifs : à type de vomissements, anorexie, douleurs abdominales, diarrhée ;
- des troubles vésicaux : avec complications urinaires par stase, et pneumaturie ;
- des troubles génitaux se traduisant par une impuissance ;
- une hypotension orthostatique ;
- des troubles de la sudation.

Nous avons pu étudier 74 cas de neuropathie diabétique, se révélant dans 72 cas par la clinique et dans 2 cas par l'électrodiagnostic. Ces 74 cas se répartissent en :

- 19 cas chez les diabétiques non insulino-dépendants, soit $\sim 19 \%$;
- 40 cas chez les diabétiques insulino-dépendants, soit $\sim 38 \%$;
- 5 cas chez les diabétiques latents, soit $\sim 6 \%$.

Nous avons trouvé une nette prédominance de la neuropathie chez les sujets insulino-dépendants, où elle touche même des sujets très jeunes, entre 10 et 19 ans, dont le diabète évolue depuis 9 à 14 ans.

Les résultats sont inscrits dans le tableau suivant :

	Nombre de cas	Coefficient A	E S M
I D	40	4,12	$\pm 0,24$
N I D	29	3,05	$\pm 0,29$
Latents	5	1,24	$\pm 0,63$
Total des cas	74	3,51	$\pm 0,38$

Nous observons donc une nette augmentation du coefficient A, c'est-à-dire de l'intensité de la micro-angiopathie cutanée, lorsqu'il existe une neuropathie chez les sujets insulino-dépendants et non insulino-dépendants.

Le groupe des diabétiques latents est trop infime pour pouvoir tirer des conclusions. Mais il est intéressant de voir, qu'à l'inverse de la rétinopathie, la neuropathie peut toucher des diabètes infracliniques.

Il semble donc y avoir une corrélation positive entre l'intensité de la microangiopathie cutanée et la présence d'une neuropathie.

e- Influence de la néphropathie.

La microangiopathie diabétique entraîne, au niveau des glomérules rénaux, des lésions diffuses, nodulaires et exsudatives.

- La glomérulosclérose diffuse est la plus fréquente. C'est une prolifération de la membrane basale. Sur le plan fonctionnel, cet épaississement de la membrane basale du capillaire et du glomérule se traduit par une augmentation de la perméabilité aux albumines sanguines.

D'autre part, le rétrécissement de la lumière des capillaires, qui évolue plus ou moins rapidement, entraîne une diminution de la filtration glomérulaire.

- La glomérulosclérose nodulaire (KIMMELSTIEL et WILSON) se présente sous forme d'éléments sphériques, isolés ou multiples, d'un diamètre de 20 à 150 microns, au milieu des glomérules. Des cellules picnotiques endothéliales et mésenchymateuses entourent un centre hyalin, dont la substance ressemble à celle de la membrane basale.

Les nodules de petite taille sont entourés d'un capillaire encore perméable ; alors que, dans le cas des gros nodules, il est obturé par un thrombus plaquettaire, ce qui diminue encore la filtration glomérulaire.

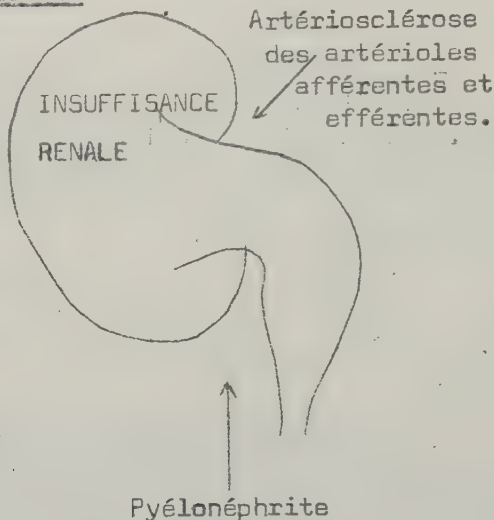
- Les dépôts fibrinoïdes sont des modifications exsudatives riches en lipides situés au sommet des anses glomérulaires. On les rencontre surtout chez les diabétiques présentant d'importantes perturbations fonctionnelles rénales.

Les symptômes de glomérulopathie n'ont rien de spécifique et l'atteinte rénale chez le diabétique peut passer inaperçue ou bien se révéler par une insuffisance rénale terminale, avec tous les cas intermédiaires possibles entre ces deux formes.

Les différentes atteintes de la néphropathie diabétique peuvent se résumer dans le schéma suivant :

Atteinte glomérulaire

- 1- diffuse
- 2- nodulaire
- 3- exsudative



Seule, la ponction-biopsie rénale permet d'affirmer l'atteinte microangiopathique glomérulaire du diabète ; mais c'est une technique dangereuse et qui, pour être valable, requiert la microscopie électronique. Aussi rechercherons-nous les symptômes cliniques de l'existence d'une microangiopathie au niveau du rein.

Cliniquement :

- Les oedèmes sont un symptôme tardif, habituellement peu important et rarement d'origine purement rénale.

- L'hypertension artérielle est un symptôme très variable ; les malades présentant une glomérulosclérose nodulaire ont une tension artérielle humérale diastolique plus élevée que ceux n'ayant pas de lésion rénale. Mais il n'y a pas de relation entre l'importance des lésions glomérulaires et les chiffres de tension artérielle. A l'opposé, dans la glomérulo-

sclérose diffuse, il y a évolution parallèle de l'hypertension et de l'importance des lésions rénales.

- La protéinurie est le symptôme le plus fréquemment rencontré et le plus précoce au cours de la glomérulosclérose diffuse. Il existe une corrélation entre l'intensité de la protéinurie et l'extension des lésions glomérulaires diffuses. Cette corrélation n'existe pas en cas de lésions glomérulaires nodulaires (syndrome de KIMMELSTEIL-WILSON).

L'incidence et la gravité de la néphropathie diabétique, qu'il s'agisse d'une atteinte glomérulaire diffuse ou nodulaire, augmentent avec la durée d'évolution du diabète.

La protéinurie, qui exprime l'atteinte glomérulaire, commence à apparaître en général après 10 à 15 ans d'évolution (THOMSEN).

D'autre part, du point de vue histologique, BECKER a signalé la similitude frappante entre les nodules de Kimmelsteil-Wilson et les micro-anévrysmes ; mais on n'a pas encore pu affirmer que ces deux lésions étaient identiques dans leur pathogénie. Elles sont cependant l'expression de la microangiopathie diabétique.

Parmi notre groupe de malades, nous avons retenu 23 cas de néphropathie diabétique, dont :

- 12 cas chez les diabétiques non insulino-dépendants ;

- 11 cas chez les diabétiques insulino-dépendants.

C'est dans ces cas que nous avons noté les plus forts coefficients A (> 7). Ceci semble s'expliquer par le fait qu'en général les diabétiques présentant une atteinte rénale ont souvent aussi une atteinte rétinienne, et une durée d'évolution longue de leur maladie.

Les résultats montrent une augmentation significative de A pour les deux groupes, et il existe une corrélation positive entre l'intensité de la micro-angiopathie cutanée et la présence d'une néphropathie diabétique.

	Nombre des cas	Coefficient A	E S M
I D	11	4,35	$\pm 0,61$
N I D	12	3,65	$\pm 0,50$
Total des cas	23	4	$\pm 0,55$

Rappelons que la mortalité par causes rénales (dans leur ensemble) a considérablement augmenté depuis l'introduction de l'insuline. Les auteurs, dans diverses statistiques récentes portant uniquement sur des diabétiques adultes, estiment à 10 % la mortalité des diabétiques par insuffisance rénale. Mais en ne considérant que les diabétiques insulino-dépendants découverts dans l'enfance, MARBLE, WHITE, ENTMACHER estiment que ce pourcentage dépasse 50 %.

f- Influence de la cataracte.

Elle semble avoir été fréquente avant l'ère insulinique, mais elle est devenue rare et se voit actuellement uniquement dans le diabète juvénile.

La cataracte diabétique humaine, outre son aspect clinique (gonflement rapide du cortex, maturation relativement rapide), présente quelques caractéristiques histologiques : surtout une liquéfaction précoce et massive de l'écorce ; la capsule prend très fortement le PAS, et l'on trouve dans le cristallin des diabétiques des dépôts de mucopolysaccharides.

Parmi nos malades, nous en avons observé 20 cas

dont 12 venant révéler un diabète latent, le malade étant venu consulter pour cataracte.

Comme disent CHIMENES H. et ROMANI J.D. :
"Devant toute cataracte et a fortiori si elle a été de développement rapide, chez un sujet jeune, le diagnostic de diabète sucré doit être soupçonné".

Nous n'avons relevé que 3 cas chez les diabétiques insulino-dépendants et 5 cas chez les diabétiques non insulino-dépendants. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant :

	Nombre de cas	Coefficient A	E S M
I D	3	3,52	$\pm 0,67$
N I D	5	2,36	$\pm 0,62$
Latents	12	1,94	$\pm 0,15$
Total des cas	20	2,28	$\pm 0,48$

Il semble exister une corrélation positive entre l'intensité de la microangiopathie cutanée et l'existence d'une cataracte, surtout pour les diabétiques latents ; les deux autres groupes étant trop peu importants pour pouvoir apporter des conclusions valables.

3 - INFLUENCE DE L'ÂGE DES SUJETS.

Nous avons classé nos malades par tranches d'âge de 10 ans, en séparant toujours les trois types de diabète considérés. Les valeurs moyennes du coefficient A obtenues sont inscrites dans les trois tableaux suivants :

a- Diabètes insulino-dépendants.

Age	Nombre de cas	Moyenne de A
10 → 19 ans	12	2,55
20 → 29 ans	32	3,55
30 → 39 ans	21	3,80
40 → 49 ans	18	4,07
50 → 59 ans	6	4,01
60 → 69 ans	11	3,46
70 → 79 ans	4	4,14
80 → 89 ans	1	7,53

b- Diabètes non insulino-dépendants.

Age	Nombre de cas	Moyenne de A
10 à 19 ans	1	2,93
20 à 29 ans	10	2,34
30 à 39 ans	14	2,65
40 à 49 ans	38	2,49
50 à 59 ans	32	2,81
60 à 69 ans	40	2,64
70 à 79 ans	24	2,32

c- Diabète latents.

Age	Nombre de cas	Moyenne de A
10 → 19 ans	5	1,42
20 → 29 ans	19	1,86
30 → 39 ans	14	1,83
40 → 49 ans	23	2,04
50 → 59 ans	16	1,60
60 → 69 ans	4	2,14
70 → 79 ans	2	1,90

Il n'y a donc pas de corrélation entre l'âge des malades et l'intensité de la microangiopathie cutanée.

Ceci s'explique probablement par la diversité des malades examinés, l'âge d'apparition du diabète et aussi la difficulté qu'il y a parfois à déterminer la durée de la maladie, notamment chez les diabétiques non insulino-dépendants.

Pour ce qui est des diabétiques insulino-dépendants, si l'on considère les tranches d'âge allant de 10 à 49 ans, il semble y avoir une corrélation entre l'âge des malades et l'intensité de la microangiopathie. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit pratiquement uniquement de diabètes primaires ; alors que les sujets de plus de 50 ans examinés présentent souvent des diabètes secondaires qui sont rarement accompagnés de manifestations angiopathiques majeures (oculaires, rénales) et chez lesquels nous avons trouvé des coefficients A relativement peu élevés.

4 - INFLUENCE DE LA DUREE DU DIABETE.

Nous avons été frappé par le fait que les malades suivis dans le service depuis quelques années, ayant pu bénéficier d'au moins deux biopsies de peau à un an ou plus d'intervalle, présentaient une augmentation de leur coefficient A. Aussi avons-nous essayé de voir s'il existait une corrélation entre la durée de la maladie et l'intensité de la microangiopathie chez les diabétiques insulino-dépendants et non insulino-dépendants.

a- Les diabétiques insulino-dépendants.

Nous avons classé nos malades en six groupes.

- Le premier ne comprenant que les sujets dont le diabète a été découvert dans l'année : 5 cas se sont présentés et la moyenne du coefficient A est à 2,76.

- Puis, nous avons fait des tranches d'âge de 5 ans en 5 ans d'évolution, soit : de 1 à 5 ans, de 6 à 10 ans, de 11 à 15 ans, les deux groupes suivants ayant été additionnés, car chaque groupe était trop peu important, ce qui nous fait une tranche d'âge de 10 ans allant de 16 à 25 ans.

- Enfin, nous avons groupé tous les malades dont le diabète avait une durée d'évolution de plus de 26 ans.

Les valeurs respectives du coefficient A sont portées dans le tableau suivant : (Cf. page 51).

Il semble donc bien y avoir, chez les diabétiques insulino-dépendants, une augmentation progressive de l'intensité de la microangiopathie au cours de l'évolution du diabète.

Aussi avons-nous cherché à savoir quelle est la valeur de la corrélation.

Durée du diabète	Nombre de cas	Coefficient A
0	5	2,76
1 à 5 ans	32	2,92
6 à 10 ans	22	3,10
11 à 15 ans	17	3,96
16 à 25 ans	22	4,36
≥ 26 ans	7	4,80

La valeur moyenne de durée d'évolution du diabète dans le groupe étudié étant de 10,7, nous avons trouvé une corrélation positive $r = + 0,38$.

b- Les diabètes non insulino-dépendants.

Nous avons repris le même principe de classement de nos malades, afin que l'étude puisse être comparative.

Mais, dans ce groupe, l'augmentation de l'intensité de la microangiopathie en fonction de la durée d'évolution du diabète est nettement moins significative, comme le montre le tableau suivant :

Durée du diabète	Nombre de cas	Coefficient A
0	64	2,45
1 à 5 ans	49	2,45
6 à 10 ans	23	2,98
11 à 15 ans	8	2,98
16 à 25 ans	10	3,10
≥ 26 ans	3	2,61

La valeur moyenne de durée d'évolution du diabète est de 4,5 et l'on trouve une corrélation positive : $r = + 0,14$.

En fait, dans ce groupe des diabétiques non insulino-dépendants, il est difficile de connaître la date de début du diabète et sa durée réelle d'évolution.

D'autre part, 71 % des sujets examinés ont ici une durée d'évolution présumée de leur diabète comprise entre 0 et 5 ans.

Enfin, en calculant les pourcentages des complications chez les insulino-dépendants et non-insulino-dépendants, nous avons trouvé des chiffres beaucoup plus importants dans le premier groupe.

	Rétinopathie	Neuropathie	Néphropathie
I D	18 %	38 %	8,5 %
N I D	8,8 %	17,6 %	7,5 %

Ceci tendrait à prouver que les diabétiques non insulino-dépendants présentent une atteinte microangiopathique moins importante et moins évolutive que les diabétiques insulino-dépendants.

C O N C L U S I O N S

Le travail que nous avons effectué porte sur l'étude de 347 biopsies de peau pratiquées chez des diabétiques vus en consultation au cours de l'année 1973.

Nous avons classé ces 347 sujets en trois groupes comprenant respectivement :

- 159 diabétiques non insulino-dépendants,
- 105 diabétiques insulino-dépendants,
- 83 diabétiques latents.

Puis nous avons étudié, dans chacun de ces trois groupes :

- l'influence des complications sur l'intensité de la microangiopathie diabétique (M.A.D.),

- l'influence de l'âge des malades sur la M.A.D.,

- l'influence de la durée du diabète sur l'intensité de la M.A.D.,

l'intensité de la M.A.D. étant obtenue par une étude semi-quantitative de la biopsie de peau qui tient compte :

- 1)- de la quantité moyenne de glycoprotéines péricapillaires ;

- 2)- du pourcentage moyen de capillaires soumis à la mesure planimétrique de la surface de section ;

3)- du type de capillaires et de l'importance relative des glycoprotéines intrapariétales vis-à-vis de la section totale du vaisseau.

La microangiopathie diabétique est caractérisée par une atteinte diffuse de tous les capillaires de l'organisme.

La lésion de base de la microangiopathie est une accumulation de glycoprotéines dans la paroi des capillaires. Mais si les glycoprotéines sont le centre pathogénique de la M.A.D., la cause de leur dépôt au niveau des membranes basales n'est pas actuellement connue.

L'augmentation des glycoprotéines plasmatiques constatée chez les diabétiques pourrait jouer un rôle important dans la genèse de la M.A.D.. Des travaux récents suggèrent qu'au cours du diabète le glucose peut être métabolisé par des voies ne nécessitant pas l'intervention de l'insuline et aboutissant à la formation de glycoprotéines.

La biopsie cutanée est une méthode simple et fidèle pour la mise en évidence des lésions élémentaires de la microangiopathie. Elle permet de suivre l'évolution même de la maladie diabétique. La méthode d'approche semi-quantitative utilisée ici facilite beaucoup l'interprétation des résultats. Les critères de discrimination sont très stricts et permettent une réduction des cas douteux.

L'avantage de la microscopie optique est de permettre l'étude d'un très grand nombre de capil-

lares sur le prélèvement effectué, d'où une erreur faible quant aux résultats des mesures planimétriques de la surface de section du PAS.

L'intensité de la microangiopathie est différente dans les trois types de diabète étudié. Par ordre d'intensité croissante :

- les diabétiques latents,
- les diabétiques non insulino-dépendants,
- les diabétiques insulino-dépendants.

L'élément "diabète clinique" représente donc un facteur d'aggravation et de diffusion de la MAD.

Si l'on considère uniquement les malades ne présentant pas de complications apparentes, l'intensité de la microangiopathie est nettement moins élevée dans chacun des trois groupes.

L'hypertension artérielle et l'athérome ne semblent pas avoir d'influence, dans le groupe de sujets étudiés, sur l'intensité de la microangiopathie.

Les lésions de la rétinopathie diabétique où l'atteinte capillaire prend un aspect particulier avec la formation de micro-anévrysmes s'accompagnent d'un accroissement de la perméabilité capillaire mis en évidence par la fluorescéinographie.

L'intensité de la microangiopathie croît avec la présence d'une rétinopathie diabétique dans tous les types de diabète.

Dans le rein, l'augmentation du mésangium et l'apparition de nodules de Kimmelstiel-Wilson n'est pas connue. Pour comprendre la pathogénie de la glomérulo-sclérose, il faudrait savoir si la substance hyaline qui apparaît dans le mésangium est semblable à celle responsable de l'épaississement

des membranes basales et si elle est synthétique "in situ" ou bien apportée par voie hématogène. La néphropathie diabétique entraîne une augmentation de l'intensité de la microangiopathie diabétique.

Le fait qu'il existe dans ces deux organes (oeil et rein) des lésions particulières peut faire évoquer l'existence de facteurs pathogéniques locaux qui influenceraient l'évolution de la MAD.

La microangiopathie diabétique semble jouer un rôle dans la pathogénie de la neuropathie diabétique. Mais cela n'est pas prouvé. Cependant, il existe des lésions de type microangiopathique au niveau des vasa nervorum dans les nerfs périphériques et surtout dans les muscles. D'autre part, l'intensité de la microangiopathie croît avec l'existence d'une neuropathie diabétique.

La cataracte diabétique présente des caractéristiques histologiques consistant en une liquéfaction précoce et massive de l'écorce, la capsule prend très fortement la coloration PAS, et l'on trouve dans le cristallin des diabétiques des dépôts de mucopolysaccharides.

La corrélation avec l'intensité de la microangiopathie est plus difficile à prouver étant donné le petit nombre de cas observés.

L'âge des malades n'influence pas l'intensité de la microangiopathie diabétique, du fait de la diversité des sujets examinés, de l'âge d'apparition du diabète et du fait aussi que les complications dégénératives du diabète n'atteignent pas que les sujets âgés.

Par contre, et surtout chez les diabétiques insulino-dépendants, où la date de début de la mala-

die est très souvent connue, la durée d'évolution du diabète influence l'intensité et la diffusion de la microangiopathie diabétique.

Ceci est plus difficile à prouver chez les diabétiques non insulino-dépendants, chez lesquels les manifestations cliniques de la maladie ne permettent pas souvent un diagnostic précoce, et la durée d'évolution de leur diabète est souvent une notion difficile à préciser.

D'autre part, le facteur "durée" implique, outre une temporalité, l'ensemble des incidents de parcours de la maladie. L'un des facteurs primordiaux d'aggravation de la MAD réside certainement dans le mauvais contrôle des troubles métaboliques.

L'étude microscopique de la MAD montre que cette dernière paraît être une condition "sine qua non" du diabète sucré ; que sa gravité et sa diffusion s'accroissent avec la gravité même du diabète ; que la gravité des lésions microvasculaires de la peau impose la recherche de complications dégénératives sous-jacentes.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Xavier-Bichat,

J. BAUMANN

Le Président de la thèse,

Pr. CAMBIER

B I B L I O G R A P H I E

- AAGANES O., MOE H.- Light and electron microscopic study of skin capillaries of diabetics.- Diabetes, 1961, 10, 253.
- AMHERDT M., SCHERRER J.R., RUFENÉ C., POMETTA D.- Early capillary changes in diabetes mellitus.- Acta Diabet. Lat., 1971, 7, suppl. I, 88.
- BALLANTYNE A., LOWENSTEIN A.- Diseases of retina. I- The pathology of diabetic retinopathy.- Trans. Ophthalm. Soc. U.K., 1943, 63, 95.
- BANSON B.B.- Dermal microangiopathy in toes of human diabetics.- Fed. Proc., 1963, 22, 253.
- BANSON B.B., LACY P.E.- Diabetic microangiopathy in human toes, with emphasis on the ultrastructural changes in dermal capillaries.- Am. J. Path., 1964, 45, 41.
- BOUISSOU H., PENDARIES I., PIERRAGGI M.P., JULIAN M., DARNAUD J., DENARD Y.- Intérêt de la biopsie de peau chez les diabétiques.- Ass. Diabét. Langue Fr., 1971, Lyon, Séance du 13 Nov.-
- CHAZAN B.I., BALODIMOS M.C., LAVINE R.L., KONCZ L.- Toe capillaries in diabetic patients with retinis proliferans.- 29th Ann. Meet ADA, 1969 (New-York), Abst in : "Diabetes", 1969, 17, suppl. I, 349.

DURAND M., DURAND A.- Les altérations vasculaires dermo-épidermiques des diabétiques. Etude aux microscopes optique et électronique.- Path. & Biol., 1966, 14, 1005.

DURAND M., DURAND A.- Les capillaires de la peau au cours du diabète sucré de l'adulte. Etude aux microscopes optique et électronique.- Journ. Diabét. Hôtel-Dieu, Flammarion, édit., Paris, 1971, p. 165.

FRIEDERICI H.H.R., TUCKER R., SCHWARTZ T.B.- Observations on small blood vessels of skin in the normal and in diabetics patients.- Diabetes, 1966, 15, 233.

GLEIZE J., MICHEL Y., POUSSET G., DE MONGOLFIER R., COLOMB D., PLAUCHU M.- Problèmes posés par la microangiopathie au cours du diabète et de l'obésité. A propos de 166 biopsies de peau.- J. Méd. Lyon, 1970, 51, 1, 1575 - 2, 1579 - 3, 1585 - 4, 1589 - 5, 1595.

GOLDENBERG S., ALEX M.A., JOSHI R.A., BLUMENTHAL H.T.- Non atheromathus peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus.- Diabetes, 1959, 8, 261.

HANDELSMAN M.B., MORRIONE T.G., GHITMAN B.- Skin vascular alterations in diabetes mellitus.- Arch. Int. Med., 1962, 110, 108.

LUNDBAEK K.- Une hypersécrétion d'hormone de croissance peut-elle jouer un rôle dans l'évolution des complications vasculaires du diabète sucré ? - Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1972 - Flammarion, édit., p. 161, Paris.

McMILLAN D.E., BREITHAUP T.D., ROSENAU W., LEE J.C., FORSHAM P.H.- Forearm skin capillaries of

diabetic, potential diabetic and non diabetic subjects. Changes seen by light microscope.- Diabetes, 1966, 15, 251.

PEDERSEN A.J., OLSEN S.- Small vessel disease of the lower extremity in diabetes mellitus: on the pathogenesis of the foot lesions in diabetics.- Acta Med. Scand., 1962, 171, 551.

PIERI A., SCARPELLI P.T., RIZZO M.- Small blood vessel involvement in diabetes mellitus: light microscope study of specimen obtained by earlobe biopsy.- Diabetologica, 1965, 1, 100.

POMETTA D.- La microangiopathie diabétique.- Acta Endoc., 1971, 67, suppl. 156.

ROMANI J.D.- Les lésions des capillaires de la peau chez les diabétiques.- Presse Méd., 1971, 79, 1745.

ROMANI J.D.- La biopsie cutanée dans le diagnostic de la microangiopathie cutanée.- Lyon Méditerranée Méd., Tome IX, n° 20, 30 Sept. 1973..

ROMANI J.D.- La microangiopathie du diabète. Etude des relations entre les données de la biopsie cutanée, l'âge du malade, le type et la durée du diabète.- Acta Diab. Lat., 1972, 9, 709.

ROMANI J.D.- Histologie semi-quantitative de la microangiopathie diabétique.- Soc. Fr. Angéio., 1973, (séance du 10 Oct.)..

ROMANI J.D., DE KERGORLAY B.- Prévalence du diabète sucré sur la microangiopathie.- J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 1972, 1, 185.

ROMANI J.D., KLOTZ H.P., DELORME M.L. et KOREVE V.-

Risque diabétique, microangiopathie et tolérance glucidique.- Nouv. Presse Méd. 1973, 2, 299.

ROMANI J.D., BONNET BOUTIER M., GOT O., BERHEIM R.- Manifestations angiopathiques chez les diabétiques et chez les obèses.- Presse Méd., 12 Avril 1969, 669.

ROMANI J.D.- L'angiopathie diabétique (Lettre à la rédaction).- Nouvelle Presse Méd., 1972, I, 1364.

ROMANI J.D., CHIMENES H., KLOTZ H.P.- L'intérêt de la recherche de la microangiopathie par la biopsie cutanée chez les diabétiques présentant un risque diabétique.- Journées diab. Hôtel-Dieu, 1971 - Flammarion, édit., Paris, p. 97.

SAVE-SODERBERGH J., ANGERVALL L., FAGERBERG S.E.- Microangiopathy in young diabetic men. A light microscopic biopsy study of skin with clinical applications.- Diabetologica, 1967, 3, 331.

SPIRO R.G.- Glycoproteins and diabetes.- Diabetes, 1963, 12, 223.

SPIRO R.G.- Studies on the glomerular basement membrane : nature of the carbohydrate units and attachment to the peptid portion.- J. Biol. Chem. 1967, 242, 1923.

SPIRO R.G.- Studies on the renal glomerular basement membrane : preparation and chemical composition. - J. Biol. Chem. 1967, 242, 1915.

SPIRO R.G.- Glycoproteins.- Ann. Rev. Bioch., 1970, 39, 599.

SPIRO R.G., SPIRO M.J.- The carbohydrate of the glome-

ular basement membrane, structure and enzymatic assembly.- 28th Ann. Meet. ADA, 1968 (San Francisco).- Abst. in "Diabetes", 1968, 14 - Suppl. I (Abst. nº 38), p. 311.

TATON J., POMETTA D., CAMERINI-DAVALOS R.A., MARBLERA - Genetic determination to diabetes and tolerance to glucose.- Lancet, 1964, 2, 1360.

YODAIKEN R.E., SEFTEL H.C., RUBENSTEIN A.N.- Ultra-structure of dermal capillaries on Africans in South-Africa.- Diabetes, 1967, 16, 191.
